ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Якуповой Татьяны Георгиевны на тему: «Экспериментальное обоснование применения комплексных соединений оксиметилурацила для профилактики токсических эффектов акриламида», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.4. Медицина труда

Диссертация Якуповой Т.Г. посвящена актуальной проблеме экспериментального обоснования профилактики токсических эффектов химического фактора производственной среды. Акриламид широко используется в химическом синтезе и характеризуется сложным механизмом действия, включающим развитие окислительного стресса, нарушение глутатионовой системы, повреждение ДНК и изменение регуляции клеточной гибели. Поэтому поиск соединений, способных модифицировать эти процессы, является логичным и востребованным направлением исследования.

Научная новизна и теоретическая значимость работы связаны прежде всего с комплексным анализом токсического ответа при разных режимах воздействия. Автором показано, что токсичность акриламида нельзя свести к одному органу-мишени или одному молекулярному механизму. В клеточных моделях выявлены ранние редокс-сдвиги и ДНК-повреждение: в острой модели *in vivo* преобладали гепаторенальные изменения, при подострой интоксикации вовлекались нервная система и эритроцитарное звено, в хроническом эксперименте наблюдались функционально-метаболические и молекулярные признаки адаптационно-компенсаторной перестройки.

Особого внимания заслуживает изучение Nrf2-зависимого и глутатион-зависимого звеньев защиты. В диссертации исследованы *Nfe2l2, Hmox1* и *Nqo1*, а также *Gclc, Gstm1, Gstp1* и *Gstt1*. Одновременно оценены *Chek1, Casp7* и *Ripk1*, что позволило проследить связь антиоксидантной защиты и детоксикации с ответом на повреждение ДНК и регуляцией клеточной гибели. Такой набор молекулярных

маркеров является обоснованным для характеристики многофакторного токсического процесса.

Результаты экспериментов *in vitro* хорошо дополняют молекулярную часть работы. С помощью HyPer-сенсора показано быстрое изменение внутриклеточного H_2O_2 после добавления акриламида, причем форма ответа зависела от концентрации токсиканта. Метод ДНК-комет выявил накопление повреждений при увеличении времени экспозиции: значимый эффект 10 мМ через 4 часа сменялся выявляемым эффектом 1 мМ через 24 часа и 0,1 мМ через 72 часа. Эти данные подтверждают роль продолжительности воздействия и формируют экспериментальное обоснование особого внимания к малодозовой хронической экспозиции.

Практическая часть работы посвящена сравнению трех комплексных соединений оксиметилурацила. МГ-1 содержит аскорбиновую кислоту, МГ-2 – сукцинат натрия, МГ-10 – ацетилцистеин. Полученные результаты показывают, что свойства присоединенного компонента существенно влияют на итоговый профиль действия комплекса. Для МГ-1 и МГ-2 прямого устойчивого генопротекторного эффекта *in vitro* не установлено. МГ-10 в диапазоне 1400–2810 мкМ частично уменьшал повреждение ДНК, однако при более высоких концентрациях эффект менял направленность. Это важное наблюдение указывает на необходимость подбора оптимальной дозы и исключает формальное отождествление антиоксидантной активности.

В моделях *in vivo* МГ-1, МГ-2 и МГ-10 также проявляли различный спектр эффектов. МГ-1 преимущественно влиял на белоксинтетическую функцию печени, МГ-2 демонстрировал выраженные метаболические и редокс-эффекты, включая снижение уровня пероксидов, тогда как МГ-10 наиболее последовательно ограничивал цитолитические, гематологические и молекулярные проявления интоксикации. При острой интоксикации на фоне МГ-10 статистически значимо снижались АСТ и мочевина относительно положительного контроля, при хроническом воздействии – АЛТ, одновременно отмечался более высокий

гематокрит. На молекулярном уровне действие МГ-10 сопровождалось благоприятной модуляцией *Gstp1, Chek1, Hmox1* и *Nfe2l2*.

Следует подчеркнуть, что автор делает взвешенный вывод: МГ-10 назван наиболее перспективным кандидатом для дальнейшего доклинического изучения, а не готовым средством профилактики. Такая формулировка полностью соответствует экспериментальному уровню доказательности исследования.

Результаты имеют значение для дальнейшего совершенствования экспериментальных подходов к оценке химически индуцированного повреждения и для разработки панелей ранних молекулярных маркеров. Практическая значимость подтверждается использованием материалов диссертации при подготовке патента РФ № 2843373.

Автореферат содержит сведения о цели, задачах, научной новизне, методологии, основных результатах и выводах. Представленные таблицы и рисунки позволяют оценить количественную выраженность ключевых эффектов. Работа прошла широкую апробацию, а ее результаты отражены в 28 научных публикациях, включая 15 статей в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК РФ по специальности 3.2.4. Медицина труда, 6 публикаций индексируются в Scopus.

Принципиальных замечаний к автореферату нет. В качестве перспективы дальнейшего исследования представляется целесообразным расширение дозового диапазона МГ-10 с более детальной оценкой границ между защитным и неблагоприятным эффектом, а также дальнейшее сопоставление экспрессионных маркеров с функциональными показателями органов-мишеней.

В целом диссертационная работа Якуповой Татьяны Георгиевны представляет собой завершенное самостоятельное исследование, содержащее новые данные о механизмах акриламид-индуцированного повреждения и возможностях его профилактической коррекции. По своей актуальности, научной новизне, методическому уровню, теоретической и практической значимости диссертационная работа соответствует требованиям пунктов 9-14 Положения о присуждении учёных степеней, утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации от

24 сентября 2013 г. № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор, Якупова Татьяна Георгиевна, заслуживает присуждения учёной степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.4. Медицина труда (биологические науки).

Рецензент:

снс лаборатории генетики долголетия и возраст-ассоциированных заболеваний ИБГ УФИЦ РАН, к.б.н. Эрдман Вера Викторовна

ВЭ Эрдман В.В.

подпись Ф.И.О.

Подпись заверяю:

ученый секретарь ИБГ УФИЦ РАН Бермишева

«5» ноября 2026 г.

ДЛЯ ДОКУМЕНТОВ КПП 027645003

Почтовый адрес:

г. Уфа Проспект Октября д. 71

Телефон: 8-347-235-60-88 e-mail: molgen@anrb.ru